

Ensayo
(Essay)**SUSTANCIAS PRODUCIDAS POR EL COLEÓPTERO
ULOMOIDES DERMESTOIDES (CHEVROLAT, 1878)
(INSECTA: COLEOPTERA: TENEBRIONIDAE): EFECTO
ANTI-INFLAMATORIO Y CITOTÓXICO****GRECIA GABRIELA DELOYA-BRITO¹ Y CUAUHTÉMOC DELOYA²**¹Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, MÉXICO.

<greciadeloya1401@gmail.com>

²Red Interacciones Multitróficas, Instituto de Ecología, A. C. Carretera antigua a Coatepec 351, El Haya, 91070 Xalapa, Veracruz, MÉXICO. <cuauhtemoc.deloya@inecol.mx>

Deloya-Brito, G. G. y Deloya, C. 2014. Sustancias producidas por el coleóptero *Ulomoides dermestoides* (Chevrolat, 1878) (Insecta: Coleoptera: Tenebrionidae): efecto anti-inflamatorio y citotóxico. *Acta Zoológica Mexicana* (n.s.), 30(3): 655-661.

RESUMEN. *Ulomoides dermestoides* de China, ha sido empleado por muchas décadas como un medicamento tradicional en muchas partes del mundo para tratar afecciones respiratorias, enfermedades sistémicas e incluso cáncer. Las personas que usan este escarabajo como un medicamento casero, pueden consumir alrededor de 4900 ejemplares vivos, mejorando su salud y reduciendo los síntomas. Hasta hace poco tiempo, no existían estudios sobre el efecto producido por *U. dermestoides* en el organismo, pero investigaciones recientes que los principios activos son benzoquinonas, químicos secretados por glándulas del tórax y abdomen de estos escarabajos. Estas sustancias son ampliamente conocidas por sus efectos citotóxicos agudos, inmunotoxicidad y carcinogénesis.

Palabras clave: medicina tradicional, benzoquinonas, citotoxicología, inmunotoxicología, carcinogénesis.

Deloya-Brito, G. G. & Deloya, C. 2014. Substances produced by the beetle *Ulomoides dermestoides* (Chevrolat, 1878) (Insecta: Coleoptera: Tenebrionidae): inflammatory and cytotoxic effect. *Acta Zoológica Mexicana* (n.s.), 30(3): 655-661.

ABSTRACT. *Ulomoides dermestoides* from China, has been used from many decades ago as traditional medicine in several places of the world to treat respiratory processes, systemic diseases, and even cancer. People who use it as a home medicine, can consume about 4900 living specimens, improving their health and reducing symptoms. Until recently there was no study about the effects produced by *U.*

dermestoides in the body, but recent research shows that the active principles of these substances are benzoquinones, chemicals secreted by glands in the thorax and abdomen of this beetle. These substances are widely known for their effects on acute cytotoxicity, immunotoxicity and carcinogenicity.

Key words: traditional medicine, benzoquinones, cytotoxicity, immunotoxicity and carcinogenicity.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la medicina tradicional sobre todo de países latinoamericanos, se ha documentado en gran medida la ingesta de coleópteros con fines terapéuticos, práctica conocida como coleóptero-terapia. Desde hace varios años en nuestra cultura la especie *Ulomoides dermestoides* (Chevrolat, 1878) (Fig. 1), conocido comúnmente como “gorgojo argentino”, ha sido un ejemplo importante de esta antigua práctica. En primera instancia, dentro de la cultura japonesa y china, ha sido ampliamente usado para el tratamiento de lumbalgia, tos y trastornos respiratorios como el asma (Spilman 1987) y en Brasil, también se ha reportado ser muy efectivo en el tratamiento del asma (Wahrendorf 2006). Los atributos de *U. dermestoides* fueron descritos en Argentina por primera vez en el 2000, lugar donde comenzó a volverse popular. Este escarabajo tiene una amplia distribución mundial, aunque se considera tiene su origen en China (Wen *et al.* 1994, Kim & Jung 2005).

Ulomoides dermestoides es considerado pantropical y se asocia con el maíz, harina de maíz, harina de trigo, avena, salvado de arroz, cacahuates, nueces, levadura y pan. Se cultiva y es utilizado como medicina oriental.

Para México Cupul-Magaña (2010) cita la práctica de la coleóptero-terapia al ingerir este escarabajo como medicina, refiriendo a una mujer de 48 años diagnosticada con fibromialgia y osteoartritis cuatro años antes, quien a los 47.6 años inició la ingesta del “gorgojo argentino”, aunado al tratamiento prescrito por su médico, dijo haber notado un mejoría importante en su salud desde dicha ingesta, independiente de la proporcionada por la medicina alopática que llevaba consumiendo desde su diag-

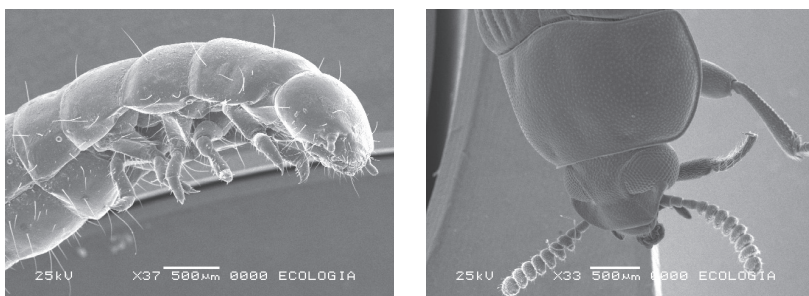


Figura 1. *Ulomoides dermestoides* (Coleoptera: Tenebrionidae). Izquierda, tórax y cabeza de larva. Derecha, cabeza y tórax del adulto (Tomadas en Microscopio Electrónico de Barrido, línea equivalente a 500µ).

nóstico. Aunque esta observación no tiene bases científicas, documenta por primera vez el uso de este escarabajo como medicina tradicional en México.

Este coleóptero ha sido utilizado como un remedio casero para el tratamiento coadyuvante para diversas patologías que han afectado últimamente a gran parte de la población humana, como es el caso de la diabetes, Parkinson, artritis, asma, y algunos tipos de cáncer.

Para tratar este tipo de enfermedades, las personas llegan a consumir 4900 escarabajos vivos en 140 días; comenzando con la ingesta de uno el primer día, hasta llegar a consumir 70 en un solo día; posterior a esto, la ingesta va disminuyendo hasta llegar a consumir uno al día. Los pacientes que utilizan la coleopteroterapia, lo han hecho con base al conocimiento empírico, por esta razón el escarabajo ha sido estudiado y a la fecha existen muchos testimonios de personas que lo han consumido y que han manifestado mejoría en los síntomas que ocasionan sus padecimientos (Cupul-Magaña, 2010).

Es importante mencionar que hasta hace poco tiempo, no existían bases científicas que justificaran su eficacia en las enfermedades mencionadas, sin embargo, en la actualidad se han realizado investigaciones que demuestran el efecto anti-inflamatorio de las sustancias secretadas por *U. dermestoides* en células de rata y en células mononucleares de sangre periférica (Santos *et al.* 2010). Estas sustancias son secretadas por las glándulas localizadas en el tórax y el abdomen del coleóptero y son conocidas como benzoquinonas y pentadecenos, las cuales son utilizadas por el coleóptero como repelentes o irritantes para defenderse contra sus depredadores (Attygalle *et al.* 1991, Attygalle *et al.* 1993, Blum 1981, Eisner *et al.* 1998, Wirtz *et al.* 1978, Villaverde *et al.* 2009).

El objetivo del presente ensayo es describir el mecanismo de acción de los compuestos químicos con efecto antiinflamatorio que produce el escarabajo *U. dermestoides* en algunas patologías de gran relevancia médica.

MATERIAL Y MÉTODO

Mediante la revisión de la literatura entomológica y médica especializada, exponer como las sustancias de defensa producidas por *U. dermestoides* han sido identificadas y experimentalmente probadas. Larvas y adultos de *U. dermestoides* (Fig. 1) se fijaron en alcohol absoluto; secados mediante la técnica de punto crítico, se cubrieron con oro paladio y fotografiadas con un microscopio electrónico de barrido (JSM-5600LV, JOEL, Tokio, Japón).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las benzoquinonas representan una clase de intermedios toxicológicos que tienen un amplio espectro de efectos peligrosos, como citotoxicidad aguda, inmunotoxicidad y

carcinogénesis. El daño celular que ocasionan estas sustancias, puede ocurrir a través de la alquilación de proteínas celulares cruciales y/o de ADN. Además, la mayoría de estos compuestos, se han reportado con actividad altamente citotóxica y/o genotóxica, por tener la capacidad de formar especies reactivas de oxígeno (ERO) y de unirse de forma covalente a macromoléculas (Bolton *et al.* 2000, Fabiani *et al.* 2001, Hutt y Kalf 1996, O'Brien 1991; Pongracz *et al.* 1990, Ruiz-Ramos *et al.* 2005, Siraki *et al.* 2004). Los radicales libre son sustancias químicas que cuentan con un solo electrón impar en una órbita externa, esto crea una configuración inestable de energía que es liberada por reacciones con moléculas adyacentes (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos), además, estas sustancias inician reacciones autocatalíticas, en las cuales las moléculas con las que reaccionan se convierten también en radicales libres, lo que produce una cadena de daño celular (Kumar *et al.* 2010).

En el caso específico de *U. dermestoides* se identificó que se formaban ERO (Bolton *et al.* 2000, Fabiani *et al.* 2001, Hutt & Kalf 1996, Monks & Jones 2002, O'Brien 1991, Pongracz *et al.* 1990, Ruiz-Ramos *et al.* 2005; Siraki *et al.* 2004), las cuales son un tipo de radicales libres derivados del oxígeno y producidas en situaciones fisiológicas normales en las células del organismo durante la respiración mitocondrial y la generación de energía, a su vez deben de ser eliminadas por los sistemas defensivos celulares. Si la producción de las ERO llegará a incrementarse o los sistemas de limpieza resultaran ineficaces, se produciría estrés oxidativo, implicando serias consecuencias de daño celular (Kumar *et al.* 2010). Crespo (2011) evaluó la citotoxicidad y el daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) que producían la mayoría de los componentes secretados por *U. dermestoides* en células de carcinoma epitelial humano de la línea A549; demostró que el índice de daño al ADN celular, fue directamente proporcional a la concentración del extracto de benzoquinonas del coleóptero; observando niveles muy altos de daño al ADN debido al porcentaje de células muertas a concentraciones mayores a 0.40 equivalentes/ml. Los pentadecenos no mostraron ningún efecto inhibitorio, ni actividad citotóxica alguna, incluso a concentraciones muy altas. Además, demostró que a dosis bajas de benzoquinas del coleóptero o del extracto sintético (0.15 equivalente/ml), inhibía la proliferación de células mononucleares e inducía un daño significativo al ADN, tanto a células mononucleares como células tumorales. Por lo tanto, las benzoquinonas representan el principio activo del efecto inhibitorio (Wahrendorf & Wink, 2006).

Como se mencionó anteriormente, la genotoxicidad de las benzoquinonas del extracto del coleóptero podría inducir este daño al ADN por medio de estrés oxidativo (Pandey *et al.* 2009), esto ocasiona la formación de ERO, incluyendo peróxido de hidrógeno (H_2O_2), superóxido y finalmente, el radical hidroxilo (OH) (Ruiz-Ramos *et al.* 2005, Shen *et al.* 1996, Wiemels & Smith 1999, Yardley-Jones *et al.* 1991).

La producción de ERO puede ocasionar estrés oxidativo grave en el interior de las células por medio de la formación de macromoléculas celulares, como lípidos oxida-

tivos, proteínas y ADN (Bolton *et al.* 2000). Las interacciones de los radicales libres, sobretodo de OH con los lípidos, generan peróxidos que producen una reacción autocatalítica que ocasiona extensas lesiones de la membrana celular. En cuanto a las proteínas, los radicales libres inducen oxidación de las cadenas laterales de aminoácidos, la formación de enlaces cruzados entre las proteínas y la oxidación de su esqueleto, alterando de esta manera la estructura de las mismas. Finalmente, el daño que producen los radicales libres al ADN, es por la rotura de una o ambas hebras del ADN y por la inducción de enlaces cruzados en las hebras del ADN (Kumar *et al.* 2010).

La inflamación es un proceso de protección fundamental en la preservación de la integridad del organismo en caso de cualquier tipo de daño o infección; sin embargo, esta respuesta en algunas ocasiones puede llegar a ser perjudicial y dañar el tejido normal (Lunardelli 2006). Para el reclutamiento de células en los sitios de inflamación, es necesario la presencia de factores vasoactivos y quimiotácticos, encargados de aumentar el flujo sanguíneo regional, producir una permeabilidad microvascular y promover una migración leucocitaria del espacio intravascular en los tejidos (Suffredini 1999). Santos (2010), mediante una inyección intrapleurar de carragenina en la cavidad pleural de ratas, ocasionó una inflamación aguda, que cuatro horas después causó una significativa acumulación de exudado pleural y la exudación de proteínas del plasma; además de producir leucocitosis con predominio de células polimorfonucleares. Después se colocó el extracto de *U. dermestoides*, el cual disminuyó significativamente el recuento de polimorfonucleares y en consecuencia, el número total de leucocitos del exudado. Aunado a este efecto, el tratamiento con el extracto también afectó la concentración total de proteínas en dicho exudado. La evaluación del efecto inmunomodulador del extracto de *U. dermestoides*, dio por resultado una significativa disminución de la proliferación celular a concentraciones entre 400 mg/dl a 12.5 mg/dl en un periodo de 96 h, por lo tanto, el extracto atenuó los parámetros de inflamación, es decir, el número de leucocitos totales y de células polimorfonucleares, y la concentración total de proteínas y el volumen de exudado pleural; además, también inhibió la migración de los polimorfonucleares, probablemente por una disminución de la liberación de factores quimiotácticos. El efecto inhibitorio del extracto de *U. dermestoides* sobre la linfoproliferación es producido a dosis de 400 mg/dl a 25 mg/dl y se debe a la muerte celular; en tanto, dosis de 12.5 mg/dl no tienen efecto tóxico, pero sí presentan acción anti proliferativa (Santos 2010).

CONCLUSIONES

Los estudios sobre la actividad del extracto secretado por el coleóptero *Ulomoides dermestoides* han demostrado que las benzoquinonas pueden ser sustancias útiles en el tratamiento de algunas patologías que aquejan comúnmente a la población humana; como menciona Siraki (2004) aunque las benzoquinonas producen efectos perjudi-

ciales en las células, si se dirigen a células tumorales podrían ser útiles terapéuticamente como agentes anticancerígenos. Sin embargo, hace falta su validación en seres humanos mediante protocolos médicos que podrían dar a conocer su efectividad y/o beneficios en el tratamiento de estos pacientes. Son pocos los componentes activos aislados de insectos con usos medicinales, un ejemplo es el Sodio de Cantharidina, producido de forma natural por un coleóptero de la familia Cantharidae, que ha sido sintetizado químicamente y usado en el tratamiento de cáncer de pulmón e hígado (Zimian *et al.* 1997). Cabe mencionar la importancia de investigar las sustancias que producen otros coleópteros utilizados como medicina tradicional, para dilucidar el efecto que podrían producir en nuestro organismo, los posibles beneficios en el avance de la medicina, y el descubrimiento de nuevos tratamientos. Para ello, sería necesaria la implementación de investigaciones farmacológicas y bioquímicas, que evalúen y demuestren la eficacia de los insectos usados como medicina tradicional.

AGRADECIMIENTOS. A Tiburcio Laez Aponte (Técnico Académico, INECOL) por el apoyo en el Microscopio Electrónico de Barrido. Un resumen del presente ensayo obtuvo el primer lugar en el concurso de carteles, durante el Congreso Anual de Medicina UPAEP 2013: Encuentro Interfacultades (junio 6-8), en la UPAEP, Puebla, México.

LITERATURA CITADA

- Attygalle, A. B., Blankespoor, C.L., Meinwald, J. & Eisner, T. 1991. Defensive secretion of *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae). *Journal of Chemical Ecology*, 17: 805-809.
- Attygalle, A. B., Xu, S.C., Meinwald, J. & Eisner, T. 1993. Defensive secretion of the millipede *Floridobolus penneri*. *Journal of Natural Products*, 56: 1700-1706.
- Blum, M. S. 1981. *Chemical Defenses of Arthropods*. Academic press, New York.
- Bolton, J. L., Trush, M. A., Penning, T. M., Dryhurst, G. & Monks, T. J. 2000. Role of quinones in toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 13: 135-160.
- Crespo, R., Villaverde, M. L., Girotti, J. R., Güerci, A. & Juárez, M. P. 2011. Cytotoxic and genotoxic effects of defence secretion of *Ulomoides dermestoides* on A549 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 136: 204-209.
- Cupul-Magaña, F. 2010. Sobre el uso de *Ulomoides dermestoides* (Chevrolat, 1878), (Coleoptera, Tenebrionidae, Diaperini) en la coleopteroterapia: informe de un caso en Ixtapa, Jalisco, México. *Boletín Asociación Española de Entomología*, 34: 419-422.
- Eisner, T., Eisner, M., Attygalle, A. B., Deyrup, M. & Meinwald, J. 1998. Rendering the inedible edible: circumvention of a millipede's chemical defense by a predaceous beetle larva (Phengodidae). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95: 1108-1113.
- Fabiani, R., DeBartolomeo, A., Rosignoli, P., Scamosci, M., Lepore, L. & Morozzi, G. 2001. Influence of culture conditions on the DNA-damaging effect of benzene and its metabolites in human peripheral blood mononuclear cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 37: 1-6.
- Hutt, A. M. & Kalf, G. F. 1996. Inhibition of human DNA topoisomerase II by hydroquinone and pbenzoquinone, reactive metabolites of benzene. *Environ. Health Perspect.* 104: 1265-1269.
- Kim, J. I. & Jung, B. H. 2005. Contribution to the Tribes Diaperini Doyen in Korea (Coleoptera: Tenebrionidae: Diaperinae). *Entomological research*, 35: 95-100.

- Kumar, V., Abbas, A. K., Nelson, F. & Aster, J.** 2010. *Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. Elsevier Saunders, 8a. Edición. España, pp. 20-22.
- Lunardelli, A., Leite, C. E., Pires, M. G. S. & Oliveira, J. R.** 2006. Extract of the bristles of *Dirphia* sp. increases nitric oxide in a rat pleurisy model. *Inflammation Research* 55: 129-135.
- O'Brien, P. J.** 1991. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chemico- Biological Interactions*, 80: 1-41.
- Pandey, A. K., Gurbani, D., Bajpayee, M., Parmar, D., Ajmani, S. & Dhawan, A.** 2009. In silico studies with human DNA topoisomerase-II alpha to unravel the mechanism of in vitro genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutation Research*, 661: 57-70.
- Pongracz, K., Kaur, S., Burlingame, A. L. & Bodell, W. J.** 1990. Detection of (30-hydroxy)- 3 N4-benzetheno-20-deoxycytidine-30-phosphate by 32P-postlabeling of DNA reacted with p-benzoquinone. *Carcinogenesis*, 11: 1469-1472.
- Ruiz-Ramos, R., Cebrian, M. E. & Garrido.** 2005. Benzoquinone activates the ERK/MAPK signaling pathway via ROS production in HL-60 cells. *Toxicology*, 209: 279-287.
- Santos, R.C., Lunardelli, A., Caberlon, E., Bastos, C. M., Nunes, F. B., Pires, M. G., Biolchi, V., Paul, E. L., Vieira, F. B., Resende do Carmo, A., Corseuil, E. & Rodrigues de Oliveira, J.** 2010. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Ulomoides dermestoides* on induced pleurisy in rats and lymphoproliferation. *In Vitro Inflammation*, 33: 173-179.
- Shen, Y., Shen, H. M., Shi, C. Y. & Ong, C. N.** 1996. Benzene metabolites enhance reactive oxygen species generation in HL-60 human leukemia cells. *Human and Experimental Toxicology*, 15: 422-427.
- Siraki, A. G., Chan, T. S. & O'Brien, P. J.** 2004. Application of quantitative structuretoxicity relationships for the comparison of the cytotoxicity of 14 p-Benzoquinone congeners in primary cultured rat hepatocytes versus PC12 cells. *Toxicological Sciences*, 81: 148-159.
- Spilman, T. J.** 1987. Darkling beetles (Tenebrionidae, Coleoptera), pp. 185-214. In: Gorham J. R. (Ed.). *Insects and mite pests in food: an illustrated key*. United States Department of Agriculture. Washington, D.C.
- Suffredini, A. F., Fantuzzi, G., Badolato, R., Oppenheim, J. J. & O'Grady, N. P.** 1999. New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of Clinical Immunology*, 19: 203-214.
- Villaverde, M. L., Girotti, J. R., Mijailovsky, S. J., Pedrin, N. & Juárez, M. P.** 2009. Volatile secretions and epicuticular hydrocarbons of the beetle *Ulomoides dermestoides*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Part B, 154: 381-386.
- Wahrendorf, M. S. & Wink, M.** 2006. Pharmacologically active natural products in the defence secretion of *Palembus ocularis* (Tenebrionidae, Coleoptera). *Journal of Ethnopharmacology*, 106: 51-56.
- Wen, J., H., Huang, Y., Fan, Y. & Ding, Z.** 1994. Identification of microsporidian pathogen in Chinese medicinal insect *Martianus dermestoides* Chev. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 19: 10-13.
- Wiemels, J. & Smith, M. T.** 1999. Enhancement of myeloid cell growth by benzene metabolites via the production of active oxygen species. *Free Radical Research* 30: 93-103.
- Wirtz, R. A., Taylor, S. L. & Semey, H. G.** 1978. Concentrations of substituted pbenzoquinones and 1-pentadecene in the flour beetles *Tribolium confusum* (J. du Val) and *Tribolium castaneum* (Herbst). *Comparative Biochemistry and Physiology*, Part B 61: 25-29.
- Yardley-Jones, A., Anderson, D. & Parke, D. V.** 1991. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. *British Journal of Industrial Medicine*, 48: 437-444.
- Zimian, D., Yonghua, Z. & Xiwu, G.** 1997. Medicinal insects in China. *Ecology of Food and Nutrition*, 36: 209-220.